

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112

## Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг

Туркин А.М.<sup>1\*</sup>, Погосбекян Э.Л.<sup>1</sup>, Тоноян А.С.<sup>1</sup>, Шульц Е.И.<sup>1</sup>, Максимов И.И.<sup>2</sup>,  
Долгушин М.Б.<sup>3</sup>, Хачанова Н.В.<sup>4</sup>, Фадеева Л.М.<sup>1</sup>, Мельникова-Пицхелаури Т.В.<sup>1</sup>,  
Пицхелаури Д.И.<sup>1</sup>, Пронин И.Н.<sup>1</sup>, Корниенко В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Технический университет Дортмунда, Дортмунд, Германия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Diffusion Kurtosis Imaging in the Assessment of Peritumoral Brain Edema in Glioblastomas and Brain Metastases

Turkin A.M.<sup>1\*</sup>, Pogosbekyan E.L.<sup>1</sup>, Tonoyan A.C.<sup>1</sup>, Shults E.I.<sup>1</sup>, Maximov I.I.<sup>2</sup>,  
Dolgushin M.B.<sup>3</sup>, Khachanova N.V.<sup>4</sup>, Fadeeva L.M.<sup>1</sup>, Melnikova-Pitskhelauri T.V.<sup>1</sup>,  
Pitskhelauri D.I.<sup>1</sup>, Pronin I.N.<sup>1</sup>, Kornienko V.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup> TU Dortmund University, Dortmund, Germany

<sup>3</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

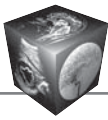
<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Цель исследования:** изучить возможности применения диффузионной куртозисной магнитно-резонансной томографии (ДК МРТ) для оценки перитуморальной зоны вне- и внутримозговых опухолей в разных участках по мере распространения отека от опухоли к периферии, а также нормального белого вещества на контралатеральной опухоли стороне.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие 38 пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга: 24 (63%) больных с первично выявленной глиобластомой (ГБ) и 14 (37%) больных с метастазами различных раков в головной мозг (МТС). Диагностические исследования проводилось на магнитно-резонансном сканере с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл (3,0 Тл Signa HDxt, General Electric, США) по стандартному для диагностики новообразований протоколу и дополнительно по протоколу ДК МРТ. Стандартный

протокол для оценки новообразований головного мозга включал: T1-, T2-взвешенные изображения, T2-FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), T1 с контрастным усилением в трех плоскостях. ДК МРТ проводились на основе эхопланарной импульсной последовательности спиновое эхо (SE EPI) с TR = 10 000 мс, TE<sub>min</sub> = 102 мс, FOV = 240 мм, изотропным размером вокселя 3 × 3 × 3 мм<sup>3</sup> и набором диффузионных градиентов по 60 направлениям. Измерения проводили для трех значений диффузионных весов (b-фактора): 0, 1000 и 2500 с/мм<sup>2</sup>. Время сбора данных ДК МРТ составило 22 мин. Продолжительность всего исследования, включая стандартный протокол, составила 40 мин. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института.

Параметрические карты были построены для следующих диффузионных коэффициентов: среднего (МК),



поперечного/радиального (RK), продольного/аксиального (AK) куртозиса; средней (MD), поперечной/радиальной (RD) и продольной/аксиальной (AD) диффузии; фракционной анизотропии (FA) и коэффициентов биэкспоненциальной модели диффузии: доли аксональной воды (AWF), аксиальной (AxEAD) и радиальной (RadEAD) диффузии внеаксональной воды и индекса извитости траектории движения молекул воды (TORT). Были получены нормативные количественные показатели для шести областей перитуморальной зоны по мере удаления от опухоли к периферии отека, а также в нормальной веществе мозга на контралатеральной опухоли стороне (К/Л). Проведен сравнительный анализ данных показателей для случаев с ГБ и МТС.

Обработка диффузионных изображений проводилась в среде Matlab и при помощи программного обеспечения Explore DTI (<http://www.exploredti.com/>).

**Результаты.** Анатомические обзорные МР-изображения (T1 без и с контрастным усилением) демонстрировали контрастируемую часть новообразования. На T2-FLAIR-изображениях визуализировались области перитуморального отека, распространяющегося преимущественно по белому веществу мозга.

Измерение коэффициентов диффузионного куртозиса по направлению распространения отека от опухоли к границе с неизменным веществом мозга выявило снижение значений в ближней перитуморальной обла-

сти отека (области 2–3) и постепенное нарастание к границе отека (области 5–6).

В области 2 значения МК в группах ГБ и МТС составили  $MK_{ГБ(2)} = 0,637 \pm 0,140$  и  $MK_{МТС(2)} = 0,550 \pm 0,046$  соответственно; RK в этой области –  $RK_{ГБ(2)} = 0,690 \pm 0,154$  и  $RK_{МТС(2)} = 0,584 \pm 0,051$ . У больных с ГБ снижение коэффициентов МК и RK было менее выражено. Отличия обоих коэффициентов у больных с ГБ и МТС в области 2 были значимыми ( $p < 0,001$ ). Значимых отличий значений АК для ГБ и МТС в области 2 получено не было ( $p > 0,05$ ), но в областях 3 и 4 отличия были значимы ( $p < 0,01$ ). Минимальное значение АК у больных с МТС в центральной части отека (области 3–4) составило  $AK_{МТС(3-4)} = 0,433 \pm 0,063$ . Значения МК и RK в веществе мозга на контралатеральной стороне у больных с МТС оказались значимо выше, чем у группы ГБ ( $p < 0,02$ ), и составили  $MK_{К/Л МТС} = 0,954 \pm 0,140$ ,  $RK_{К/Л МТС} = 1,257 \pm 0,308$  и  $MK_{К/Л ГБ} = 0,829 \pm 0,146$ ,  $RK_{К/Л ГБ} = 0,989 \pm 0,282$  соответственно. Для АК значимых отличий в группах получено не было.

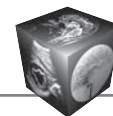
**Заключение.** Коэффициенты куртозиса, измеренные в перитуморальной зоне, свидетельствуют о микроструктурных тканевых отличиях в зонах инфильтрации ГБ и чистого вазогенного отека МТС и могут являться биомаркерами инфильтративного отека глиом. Полученные результаты позволят в дальнейшем проводить дифференциальную диагностику вне- и внутримозговых опухо-

**Для корреспонденции\*:** Туркин Александр Минович – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, отделение рентгеновских и изотопных методов диагностики ФГАУ "Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко". Тел.: +7-903-737-01-09. E-mail: turkin@nsi.ru

**Туркин Александр Минович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Погосбемян Эдуард Леонидович** – медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Тоноян Арам Сергеевич** – аспирант отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Шульц Евгений Игоревич** – врач отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Максимов Иван Иванович** – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Технического университета Дортмунда, Дортмунд, Германия; **Долгушин Михаил Борисович** – доктор мед. наук, заведующий отделением ПЭТ НИИ КиЭр ФГБНУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" МЗ РФ, Москва; **Хачанова Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ "ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва; **Фадеева Людмила Михайловна** – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Мельникова-Пицхелаури Татьяна Викторовна** – канд. биол. наук, ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Пицхелаури Давид Ильич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением глиальных опухолей ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Пронин Игорь Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, заместитель директора по науке ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва; **Корниенко Валерий Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный консультант отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ "ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ, Москва.

**Contact\*:** Alexander M. Turkin – 125047 Moscow, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., 16, Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Neuroradiology department. Phone: +7-903-737-01-09. E-mail: turkin@nsi.ru

**Alexander M. Turkin** – cand. of med. sci., senior researcher of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Eduard L. Pogosbekyan** – med. physicist of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Aram S. Tonoyan** – aspirant of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Evgeniy I. Shults** – med. doctor of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Ivan I. Maksimov** – cand. of phys.-math. sci., senior researcher of TU Dortmund University, Dortmund, Germany; **Mikhail B. Dolgushin** – doct. of med. sci., Head of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Natalya V. Khachanova** – cand. of med. sci., Assistant of Neurology and Neurosurgery Department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; **Lyudmila M. Fadeeva** – lead. engineer of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Tatiana V. Melnikova-Pitskhelauri** – cand. of biol. sci., lead. engineer of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **David I. Pitskhelauri** – doct. of med. sci., professor, Head of Neurooncology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Igor N. Pronin** – doct. of med. sci., professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Neuroradiology department, Deputy Director of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; **Valeriy N. Kornienko** – doct. of med. sci., professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Scie. Consultant of Neuroradiology department of N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow.



лей и могут быть использованы для планирования хирургического/радиохирургического лечения при опухолевых поражениях головного мозга.

**Ключевые слова:** вне- и внутримозговые опухоли, перитуморальный отек, глиобластома, метастазы, диффузионная куртозисная магнитно-резонансная томография, ДК МРТ, ДКИ.

**Ссылка для цитирования:** Туркин А.М., Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пицхелаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 97–112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112.

\*\*\*

**Aim:** to explore the opportunities of application of diffusion kurtosis imaging (DKI) for assessment and estimation of diffusion scalar metrics in different locations of peritumoral edema for extra- and intracerebral tumors and in contralateral normal tissue.

**Materials and methods.** 38 patients with supratentorial brain tumors were investigated: 24 (63%) patients with primarily revealed glioblastomas (GB) and 14 (37%) patients with solitary cancer brain metastasis (MTS). MRI was performed on 3.0 T MR-scanner (Signa HDxt, General Electric, USA) with the standard protocols for brain tumor and additional protocol for DKI. The standard protocol for brain tumor included: T1-, T2-weighted images, T2-FLAIR, DWI, T1 with contrast enhancement. Diffusion kurtosis MRI based on SE EPI with TR = 10000 ms, TE = 102 ms, FOV = 240 mm, isotropic voxel size  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , 60 non-coplanar diffusion directions. We used three b-values: 0, 1000 and 2500 s/mm<sup>2</sup>. Acquisition time was 22 min. Total acquisition time was near 40 min. This study was approved by Ethical committee of Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery.

Parametric maps were constructed for the following diffusion coefficients: mean (MK), transverse / radial (RK), longitudinal / axial (AK) kurtosis; medium (MD), transverse / radial (RD) and longitudinal / axial (AD) diffusion; fractional anisotropy (FA) and a bi-exponential diffusion model coefficients: axonal water fractions (AWF), axial (AxEAD) and radial (RadEAD) extra-axonal water diffusion and the water molecules trajectory tortuosity index (TORT). Normative quantitative indicators were obtained for the six regions of the peritumoral zone as they moved away from the tumor (region 2) to the edema periphery (regions 4–5), as well as in the normal brain on the contralateral hemisphere (C/L) (zone 7). A comparative analysis of these indicators was conducted for cases with GB and MTS. DKI scalar metrics were estimated using Explore DTI (<http://www.exploredti.com/>).

**Results.** Anatomic MRI (T1 without/with contrast enhancement) for all cases with GB and MTS visualized a contrast enhancement tumor. The peritumoral edema, spreading mainly over the brain white matter, was well visualized on T2-FLAIR. Diffusion kurtosis coefficients decreased in the near peritumoral edema (regions 2–3) and a gradually increased to the edema periphery (regions 5–6). In Region 2, MK in both GB and MTS groups were  $MK_{GB(2)} = 0.637 \pm 0.140$  and  $MK_{MTS(2)} = 0.550 \pm 0.046$ ; RK in this region were  $RK_{GB(2)} = 0.690 \pm 0.154$  and  $RK_{MTS(2)} = 0.584 \pm 0.051$ . Differences both MK and RK coefficients in patients with GB and MTS of region 2 were significant

( $p < 0.001$ ). There were no differences in AK values for GB and MTS in region 2 ( $p > 0.05$ ), but in regions 3 and 4 differences were observed ( $p < 0.01$ ). The minimum value of AK in the central edema (regions 3–4) was  $AK_{MTS(3-4)} = 0.433 \pm 0.063$  in patients with MTS. The values of MK and RK on the contralateral side in patients with MTS were significantly higher than in the GB group ( $p < 0.02$ );  $MK_{C/LMTC} = 0.954 \pm 0.140$ ,  $RK_{C/LMTC} = 1.257 \pm 0.308$  and  $MK_{C/LGB} = 0.829 \pm 0.146$ ,  $RK_{C/LGB} = 0.989 \pm 0.282$ . There was no significant difference for contralateral AK between the groups.

**Conclusions.** We found that DKI scalar metrics are the sensitive tumor biomarkers. It allows us to perform a robust differentiation between the infiltrating GB tumor and purely vasogenic edema of MTS. The obtained results will allow further differential diagnosis of extra- and intracerebral tumors and can be used to plan surgical / radiosurgical treatment for brain tumors.

**Key words:** brain tumors, peritumoral edema, glioblastoma, metastasis, diffusion kurtosis MRI, DK MRI, DKI.

**Recommended citation:** Turkin A.M., Pogosbekyan E.L., Tonoyan A.C., Shults E.I., Maximov I.I., Dolgushin M.B., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion Kurtosis Imaging in the Assessment of Peritumoral Brain Edema in Glioblastomas and Brain Metastases. *Medical visualization*. 2017; 21 (4): 97–112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112.

\*\*\*

## Введение

Известно, что злокачественным внутримозговым опухолью, таким как глиобластомы, свойственен инфильтративный рост с распространением в окружающие опухоль структуры, преимущественно вдоль волокон белого вещества головного мозга [1, 2]. Большинство внутримозговых опухолей, особенно злокачественных, как правило, окружены областью перитуморального отека, хорошо видимой на T2 и T2-FLAIR магнитно-резонансных томограммах. В этой ситуации провести разграничение между “чистым” отеком и “инфильтрацией” по данным стандартной магнитно-резонансной томографии (МРТ) не представляется возможным, поэтому пограничную зону часто называют “отек-инфильтрация” [3–5]. В аутопсийных исследованиях отдельные группы клеток глиобластом могут обнаруживаться на значительном удалении от границ, выявляемых методами КТ и МРТ, иногда даже выявляться в противоположном полушарии [6, 7]. Стандартные методы МРТ (T1, T2, T2-FLAIR) при глиомах выявляют диффузные сигнальные изменения в тех случаях, если опухолевая инфильтрация превышает 500 опухолевых клеток на 1 мм<sup>3</sup> [8].

Для немозговых опухолей, например менингиом или метастазов рака в головной мозг (МТС), отек в перитуморальной зоне является, как правило, чисто вазогенным и не содержит опухолевых клеток. Выраженность отека в основном зависит



от активности роста метастатического узла [2, 4, 9, 10]. Считается, что отек является саногенетической реакцией мозга, направленной на снижение индуцированных опухолью факторов патологического ангиогенеза [11–13]. Эта информация важна для планирования хирургического и радиохимирургического лечения, где оценка реальных границ опухоли чрезвычайно важна [14].

Современные диффузионные методики МРТ могут дать дополнительную информацию о распространности опухоли и окружающего ее отека. Так, в работе S. Lope-Piedrafita и соавт. (2008) показано, что уже через 6 дней после имплантации клеток глиомы в мозг мыши показатели фракционной анизотропии в перитуморальной зоне начинают значительно отличаться от значений на контралатеральной стороне [15]. Снижение этих показателей в перитуморальной зоне связывают с внедрением опухолевых клеток в мозговую ткань и повреждением аксонов.

В клинических исследованиях диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) неоднократно использовали для определения границ внутримозговых опухолей, но пока полученные результаты противоречивы и неоднозначны. В 2003 г. L. Lu и соавт. рассмотрели факторы, влияющие на коэффициенты диффузии и анизотропии в перитуморальной зоне вне- и внутримозговых опухолей, но не получили значимых отличий для показателей фракционной анизотропии в этой зоне [3, 16]. В ряде других работ были выявлены значимые отличия диффузионных параметров в опухоли, перитуморальной зоне и даже в белом веществе на контралатеральной к опухоли стороне у больных с глиобластомами и метастазами [17–22].

E. Sternberg и соавт. (2014) в обзорной работе сопоставили результаты измерения разными авторами основных диффузионных параметров в нескольких зонах отека вокруг вне- и внутримозговых опухолей в контралатеральном полушарии. Оказалось, что в отеке вокруг глиом, метастазов и менингиом измерения не выявили значимых отличий в четырех проанализированных работах, в семи других работах отличия были значимыми и в одном опубликованном исследовании результаты были неопределенными [5]. На основе предложенной схемы формирования перитуморального отека для глиом и метастазов авторами были выделены 6 зон, для которых основные диффузионные параметры могли бы стать биомаркерами инфильтративного перитуморального отека.

В последнее время для оценки перитуморальной зоны вне- и внутримозговых опухолей стали применять диффузионную куртозисную (ДК) МРТ [23, 24]. Этот вариант диффузионной МРТ, кроме

коэффициентов диффузии и анизотропии, позволяет оценить дополнительные параметры, характеризующие микроструктуру ткани и учитывающие особенность диффузионного движения молекул воды в ткани. Этими параметрами являются коэффициенты куртозиса и коэффициенты биэкспоненциальной модели (доля аксональной воды, продольная/аксиальная и поперечная/радиальная составляющие коэффициента диффузии экстрааксональной воды, анизотропия куртозиса, извитость траектории диффузионного движения молекул).

Метод ДК МРТ недавно был успешно применен многими исследователями в изучении проводящих путей при различной патологии ЦНС: в оценке степени злокачественности глиом [25], при рассеянном склерозе [26], ишемических изменениях при инсульте [27], при нейротравме [28].

### Цель исследования

Изучить возможности применения ДК МРТ для оценки перитуморальной зоны вне- и внутримозговых опухолей в разных участках по мере распространения отека от опухоли к периферии, а также нормального белого вещества на контралатеральной опухоли стороне.

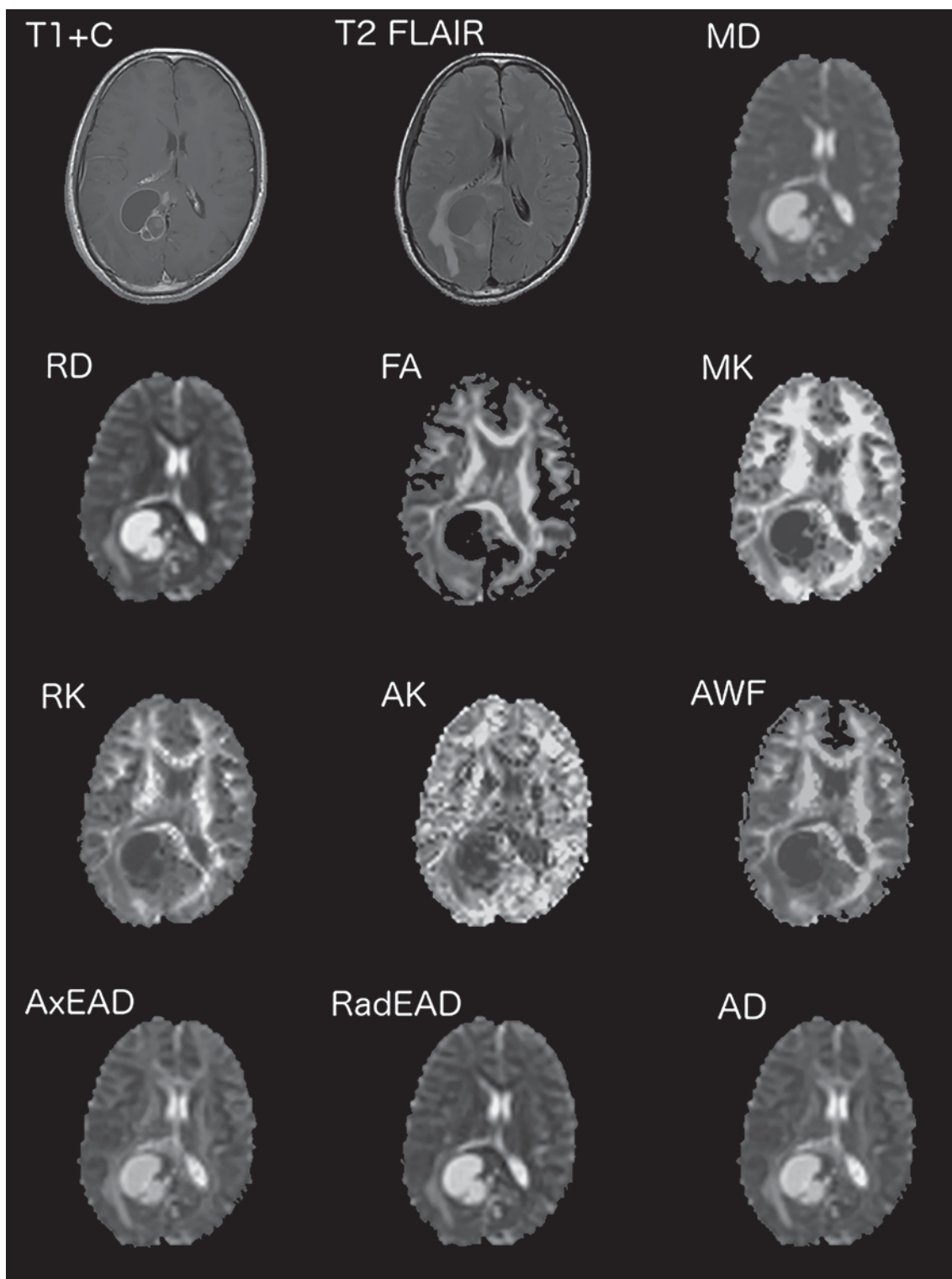
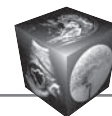
### Материал и методы

В работе были проанализированы результаты МР-исследований 38 пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга, составившими 2 группы. Первая группа состояла из 24 (63%) больных с первично выявленной глиобластомой; вторая – из 14 (37%) больных с метастазами различных раков в головной мозг. Возраст больных с глиобластомой составил 47–59 лет (медиана 55 лет), больных с метастазами в головной мозг – 40–60 лет (медиана 53 года).

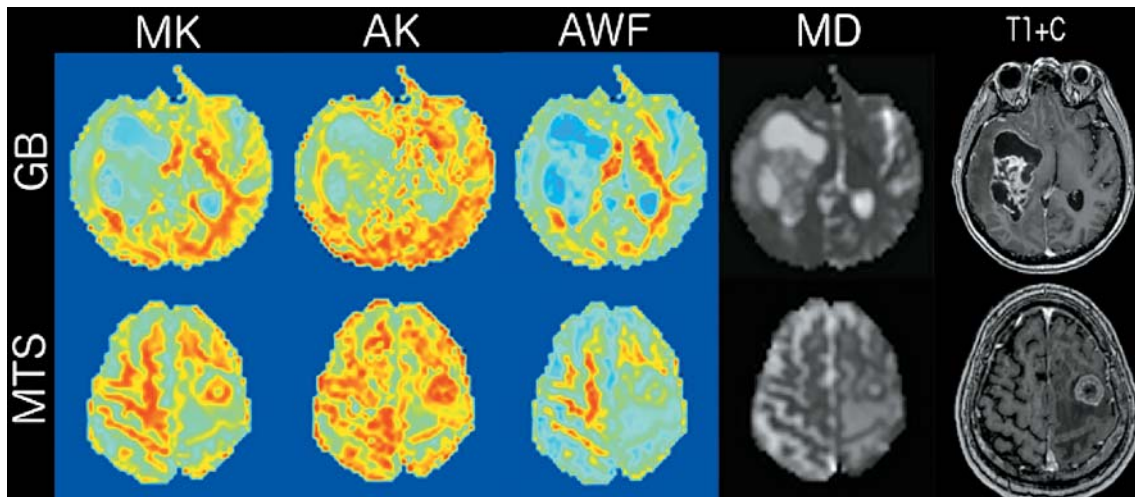
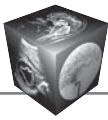
Применение нового метода ДК МРТ для оценки перитуморальной зоны отека вокруг глиобластом и метастатических новообразований является актуальным направлением в изучении вне- и внутримозговых опухолей. Биологические модели и физические принципы метода ДК МРТ изложены в литературе [22, 29].

В этом исследовании использовались две модели диффузии в веществе мозга – гауссовская и биэкспоненциальная. Биэкспоненциальная модель строится на предположении о характере диффузионного движения в белом веществе мозга: внутри- и внеаксональное пространства рассматриваются как две независимые среды с различными коэффициентами диффузии.

ДК МРТ проводили с построением параметрических карт для 12 параметров (рис. 1): среднего



**Рис. 1.** Глиобластома правой теменной доли. Аксиальные МР-томограммы: T1 с контрастным усилением (T1+C), T2-FLAIR и параметрические карты: средней диффузии (MD), поперечной/радиальной диффузии (RD), фракционной анизотропии (FA), диффузионного куртозиса (МК, РК, АК), фракции свободной воды (AWF), продольной и поперечной составляющих доли экстрааксональной воды (AxEAD и RadEAD) и продольной/аксиальной диффузии (AD).



**Рис. 2.** Глиобластома (GB) правой височной доли (верхний ряд) и метастаз (MTS) рака легкого в левую лобную долю (нижний ряд). Параметрические карты среднего куртозиса (МК), продольного/аксиального куртозиса (АК), доли аксональной воды (АВФ), средней диффузии (MD) и анатомические изображения – T1 с контрастным усилением.

коэффициента диффузии (MD), коэффициента продольной/аксиальной диффузии (коэффициент диффузии вдоль оси аксона) (AD), коэффициента поперечной/радиальной диффузии (коэффициент диффузии по радиусу аксона) (RD), коэффициента фракционной анизотропии (FA), среднего коэффициента куртозиса (МК), коэффициентов продольного/аксиального куртозиса (АК) и поперечного/радиального (RK) куртозиса, а также коэффициентов биэкспоненциальной модели диффузии: доли аксональной воды (АВФ), индекса извитости траектории диффузионного движения молекул (TORT), продольной/аксиальной (AxEAD) и поперечной/радиальной (RadEAD) составляющих коэффициентов диффузии экстрааксональной воды.

Диагностические исследования проводили на высокопольном МР-томографе с напряженностью 3,0 Тл (Signa HDxt, General Electric, США). Стандартное МР-исследование для оценки новообразований головного мозга включало: T1- и T2-взвешенные изображения, T2-FLAIR, ДВИ и T1 с контрастным усилением (весь мозг в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях).

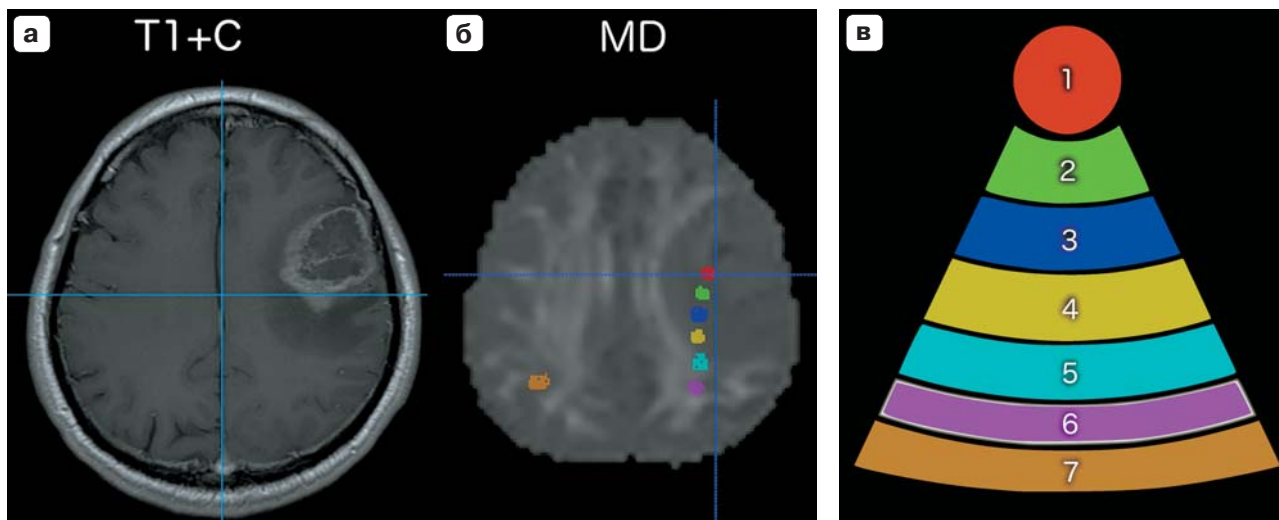
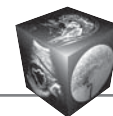
ДК МРТ выполнялась на основе эхопланарной импульсной последовательности спиновое эхо – SE EPI: TR = 10 000 мс,  $TE_{\min} = 102$  мс, FOV = 240 мм, с изотропным вокселем размером  $3 \times 3 \times 3$  мм<sup>3</sup> и набором диффузионных градиентов по 60 направлениям. Измерения проводились для трех значений диффузионных весов (b-фактора): 0, 1000 и 2500 с/мм<sup>2</sup>. Время сбора данных для ДК МРТ составило 22 мин. Продолжительность всего исследования – 40 мин. Обработка данных проводилась в среде Matlab и при помощи программно-

го обеспечения Explore DTI (<http://www.exploredti.com/>).

Для визуального выявления различий в расположении опухоли и перитуморального отека для всех коэффициентов диффузионного куртозиса с помощью программы ItkSnar были построены цветные параметрические карты, которые сопоставлялись с картой средней диффузии и анатомическими изображениями (рис. 2).

Локализация стромы опухоли определялась по T1-взвешенным изображениям с контрастным усилением (область накопления контрастного вещества) (рис. 3, а). Семь областей, в которых измеряли диффузионные коэффициенты (рис. 3, б, в), отмечались на параметрической карте среднего коэффициента диффузии с учетом T1-режима. Первую область мы выбирали в контрастируемой части опухоли (область 1). Области 2–5 выбирались в пределах зоны перитуморального отека по направлению от опухоли к границе отека, а область 6 – в непораженной ткани мозга, вблизи границы отека. Седьмую зону выбирали в белом веществе на контралатеральной к новообразованию стороне, на уровне шестой зоны. Аналогичные области измерения автоматически выделялись на всех параметрических диффузионных картах на одном и том же уровне.

В группах больных с глиобластомой и метастазами для каждого диффузионного коэффициента строились графики изменения средних значений в направлении от опухоли к периферии отека – “профили отека”. Отдельно сравнивались значения диффузионных коэффициентов в опухоли (область 1), в веществе мозга на границе отека



**Рис. 3.** Метастаз рака легкого в левой задней лобной области. а – T1-взвешенное МР-изображение с контрастным усилением; б – диффузионная карта среднего коэффициента диффузии (MD) с отмеченными областями измерения; в – схема расположения областей измерения диффузионных коэффициентов: 1 – опухоль; 2–5 – участки перитуморального отека; 6–7 – непораженные участки мозга.

(область 6) и в белом веществе на контралатеральной опухоли стороне (область 7).

Статистический анализ результатов измерения включал описательные статистики (среднее значение и стандартное отклонение, медиана и интерквартильный интервал) и сравнение показателей в двух группах больных при помощи непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова. Расчеты проводились в программе Statistica [29]. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анатомические обзорные МР-изображения (T1 без и с контрастным усилением) демонстрировали контрастируемую часть новообразования. На T2-FLAIR-изображениях визуализировались области перитуморального отека, распространяющегося преимущественно по белому веществу мозга.

По данным ДК МРТ для каждого пациента строились карты для всех диффузионных параметров, далее визуально оценивались и измерялись значения каждого из них в семи областях, условно показанных на рис. 3.

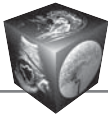
По результатам визуальной оценки параметрических карт было отмечено, что на картах среднего и аксиального куртозиса границы метастазов определяются лучше по сравнению с границами глиобластом (см. рис. 2). Область отека у больных с глиобластомами также хорошо визуализируется на картах доли аксональной воды. Границы отека не столь четко отслеживаются на картах аксиального куртозиса, но область отека выглядит более

обширной по сравнению с картами среднего куртозиса и аксональной воды.

В таблице представлены средние значения и стандартные отклонения диффузионных параметров в семи измеряемых областях для двух групп больных с глиобластомами и метастазами.

В области 1 – область в контрастируемой части опухоли – в группах больных с глиобластомами и метастазами коэффициенты куртозиса МК, РК, АК лежали в диапазоне 0,59–0,67 и значимо между собой не отличались ( $p > 0,05$ ). Стандартные диффузионные параметры – MD, RD, AD – в этой зоне для групп больных с глиобластомами и метастазами по величине составили:  $MD_{ГБ(1)} = (1,360 \pm 0,372) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $RD_{ГБ(1)} = (1,275 \pm 0,365) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $AD_{ГБ(1)} = (1,532 \pm 0,411) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $MD_{МТС(1)} = (1,668 \pm 0,821) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $RD_{МТС(1)} = (1,701 \pm 0,724) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $AD_{МТС(1)} = (1,915 \pm 0,749) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно и не показали значимых отличий ( $p > 0,1$ ). Коэффициенты фракционной анизотропии для двух групп пациентов составили  $FA_{ГБ(1)} = 0,121 \pm 0,070$  и  $FA_{МТС(1)} = 0,086 \pm 0,069$  ( $p = 0,024$ ), что свидетельствует об отсутствии выделенного направления диффузии молекул воды в области опухоли.

В рамках биэкспоненциальной модели диффузии в белом веществе [22, 26] доля внеаксональной межклеточной воды для области 1 существенно превышала долю аксональной воды: 0,798, 0,797 и 0,202, 0,203 соответственно у всех больных, что свидетельствует о преобладании быстрой свободной диффузии воды в этой зоне.

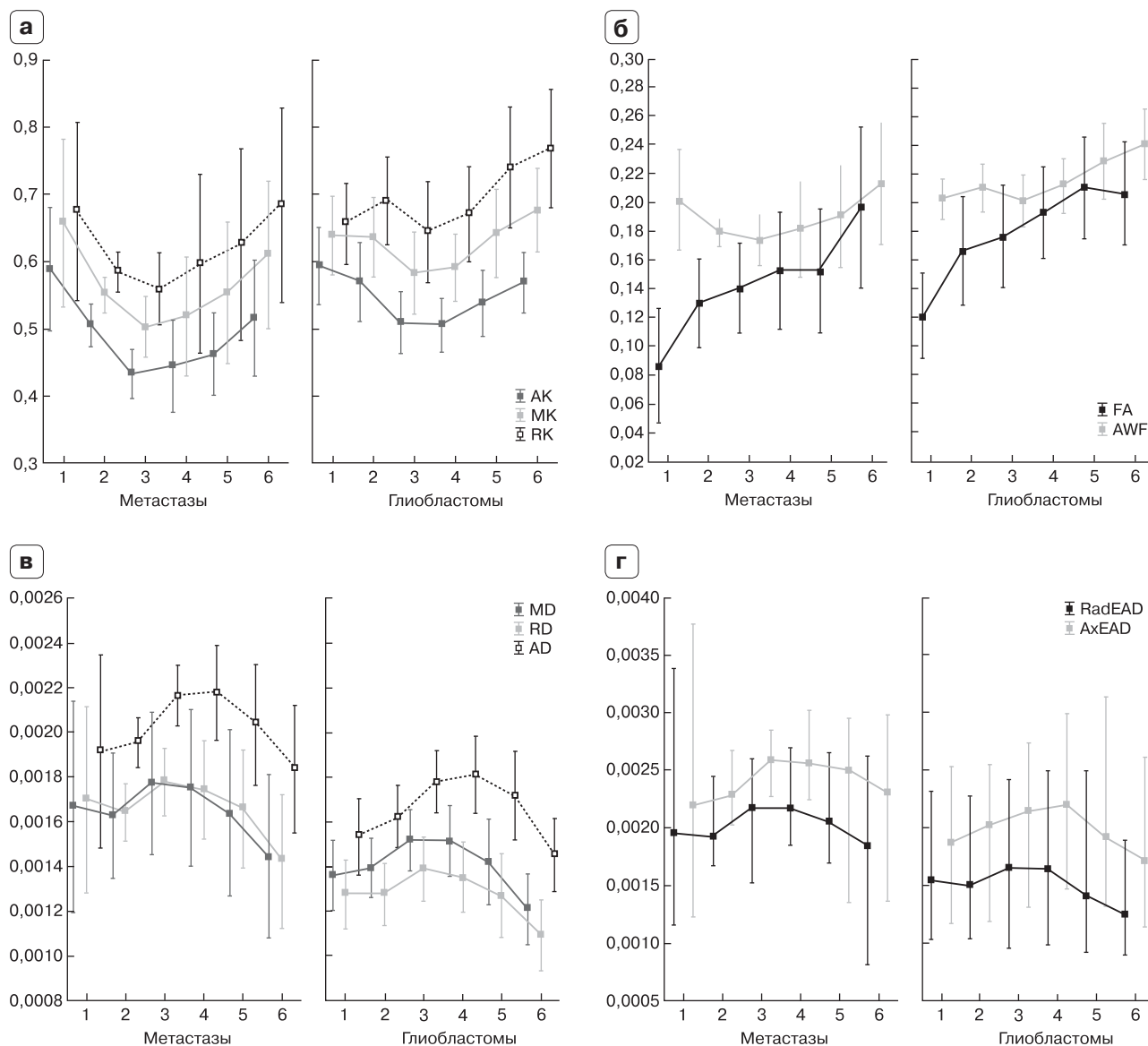
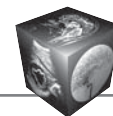


Диффузионные параметры различных областей головного мозга у пациентов с глиобластомами и метастазами в головной мозг

Коэффициент * (мм <sup>2</sup> /с)	Область измерения						
	1	2	3	4	5	6	7
МК	0,639 ± 0,138 ГБ MTC	0,637 ± 0,140 0,550 ± 0,046	0,583 ± 0,145 0,550 ± 0,046	0,591 ± 0,117 0,518 ± 0,153	0,642 ± 0,155 0,553 ± 0,183	0,642 ± 0,155 0,610 ± 0,190	0,829 ± 0,146 0,954 ± 0,140
АК	0,593 ± 0,135 ГБ MTC	0,569 ± 0,139 0,505 ± 0,055	0,509 ± 0,109 0,505 ± 0,055	0,505 ± 0,094 0,445 ± 0,119	0,538 ± 0,116 0,462 ± 0,106	0,538 ± 0,116 0,516 ± 0,149	0,655 ± 0,070 0,645 ± 0,088
РК	0,656 ± 0,143 ГБ MTC	0,690 ± 0,154 0,584 ± 0,051	0,644 ± 0,180 0,584 ± 0,051	0,670 ± 0,166 0,597 ± 0,230	0,740 ± 0,213 0,625 ± 0,247	0,740 ± 0,213 0,683 ± 0,250	0,989 ± 0,282 1,257 ± 0,308
MD • 10 <sup>-3</sup> *	1,360 ± 0,372 ГБ MTC	1,393 ± 0,317 1,628 ± 0,485	1,517 ± 0,322 1,628 ± 0,485	1,513 ± 0,372 1,752 ± 0,608	1,420 ± 0,449 1,639 ± 0,643	1,420 ± 0,449 1,446 ± 0,633	1,144 ± 0,284 0,815 ± 0,253
AD • 10 <sup>-3</sup> *	1,532 ± 0,411 ГБ MTC	1,625 ± 0,325 1,954 ± 0,193	1,779 ± 0,336 2,165 ± 0,237	1,812 ± 0,406 2,178 ± 0,3697	1,719 ± 0,469 2,035 ± 0,469	1,451 ± 0,390 1,837 ± 0,496	1,406 ± 0,228 1,191 ± 0,153
RD • 10 <sup>-3</sup> *	1,275 ± 0,365 ГБ MTC	1,276 ± 0,330 1,641 ± 0,220	1,389 ± 0,332 0,641 ± 0,220	1,353 ± 0,370 1,745 ± 0,382	1,270 ± 0,447 1,658 ± 0,459	1,270 ± 0,447 1,423 ± 0,519	1,013 ± 0,326 0,714 ± 0,137
AxEAD • 10 <sup>-3</sup> *	1,869 ± 0,465 ГБ MTC	1,979 ± 0,354 2,323 ± 0,207	2,133 ± 0,352 2,323 ± 0,207	2,180 ± 0,439 2,548 ± 0,352	2,089 ± 0,475 2,398 ± 0,470	2,089 ± 0,475 2,205 ± 0,493	1,818 ± 0,252 1,594 ± 0,210
RadEAD • 10 <sup>-3</sup> *	1,567 ± 0,418 ГБ MTC	1,580 ± 0,364 1,974 ± 0,243	1,690 ± 0,354 1,074 ± 0,243	1,678 ± 0,396 2,090 ± 0,375	1,579 ± 0,467 1,986 ± 0,473	1,579 ± 0,467 1,737 ± 0,546	1,354 ± 0,344 1,044 ± 0,157
FA	0,121 ± 0,071 ГБ MTC	0,167 ± 0,090 0,130 ± 0,054	0,176 ± 0,085 0,130 ± 0,054	0,193 ± 0,075 0,153 ± 0,070	0,210 ± 0,084 0,152 ± 0,075	0,210 ± 0,084 0,197 ± 0,097	0,240 ± 0,128 0,333 ± 0,105
AWF	0,203 ± 0,033 ГБ MTC	0,211 ± 0,040 0,179 ± 0,017	0,202 ± 0,043 0,179 ± 0,017	0,212 ± 0,046 0,182 ± 0,058	0,229 ± 0,063 0,191 ± 0,062	0,229 ± 0,063 0,214 ± 0,074	0,292 ± 0,072 0,353 ± 0,064
TORT	1,203 ± 0,145 ГБ MTC	1,282 ± 0,192 1,186 ± 0,079	1,286 ± 0,173 1,186 ± 0,079	1,323 ± 0,162 1,234 ± 0,107	1,360 ± 0,172 1,231 ± 0,132	0,360 ± 0,172 1,325 ± 0,201	1,396 ± 0,237 1,558 ± 0,256

МК – средний коэффициент куртозиса; АК – коэффициент продольного куртозиса; РК – коэффициент поперечного куртозиса; MD – средний коэффициент диффузии; RD – коэффициент поперечной диффузии; AD – коэффициент продольной диффузии; FA – коэффициент фракционной анизотропии; AWF – доля аксональной воды; AxEAD, RadEAD – коэффициенты продольной и поперечной диффузии экстрааксональной воды; TORT – индекс извитости траектории диффузионного движения молекул; GB – глиобластома; MTC – метастаз в головной мозг





**Рис. 4.** Изменение куртозисных (а) и диффузионных (б–г) коэффициентов по мере удаления от опухоли к границе отека с неизменным веществом мозга (области 1–6). Ход кривых показан со смещением.

Коэффициенты извитости для обеих групп в этой области составили  $TORT_{ГБ(1)} = 1,203 \pm 0,145$  и  $TORT_{МТС(1)} = 1,148 \pm 0,135$  и значимо не отличались.

На рис. 4 показаны “профили отека” – изменение значений параметров диффузионного куртозиса по направлению распространения отека от опухоли к границе с неизменным веществом мозга (области 1–6).

На рис. 4, а графически отражено поведение коэффициентов куртозиса в отеке: снижение в ближней перитуморальной области отека (области 2–3) и постепенное нарастание к границе отека (области 5–6). Снижение значений параме-

тров куртозиса в зоне 2 в случае метастазов, вероятнее всего, связано с деформацией и уплотнением волокон белого вещества внеозговым новообразованием. В области 2 значения среднего куртозиса в группах глиобластом и метастазов составили  $MK_{ГБ(2)} = 0,637 \pm 0,140$  и  $MK_{МТС(2)} = 0,550 \pm 0,046$  соответственно; для поперечного куртозиса –  $RK_{ГБ(2)} = 0,690 \pm 0,154$  и  $RK_{МТС(2)} = 0,584 \pm 0,051$ . У больных с глиобластомами снижение коэффициентов среднего куртозиса и поперечного куртозиса было менее выражено. Отличия обоих коэффициентов у больных с глиобластомами и метастазами в области 2 были значимыми



( $p < 0,001$ ). Значимых отличий значений продольного куртозиса для глиобластом и метастазов в области 2 получено не было ( $p > 0,05$ ), но в областях 3 и 4 отличия наблюдались ( $p < 0,01$ ). Минимальное значение продольного куртозиса у больных с метастазами в центральной части отека (области 3–4) составило  $AK_{MTC(3-4)} = 0,433 \pm 0,063$ .

Более высокие значения коэффициентов куртозиса в перитуморальной зоне отека в группе больных с глиобластомами связано, по-видимому, с наличием опухолевой инфильтрации. На периферии отека значимых отличий между коэффициентами куртозиса больных с глиобластомами и метастазами выявлено не было. Значения среднего и поперечного куртозиса в веществе мозга на контралатеральной стороне у больных с метастазами оказались значимо выше, чем у группы глиобластом ( $p < 0,02$ ), и составили  $MK_{K/Л MTC} = 0,954 \pm 0,140$ ,  $RK_{K/Л MTC} = 1,257 \pm 0,308$  и  $MK_{K/Л ГБ} = 0,829 \pm 0,146$ ,  $RK_{K/Л ГБ} = 0,989 \pm 0,282$  соответственно. Для АК значимых отличий в группах получено не было.

Максимальные значения диффузионного куртозиса влияют на величину доли аксональной воды. У больных как с метастазами, так и с глиобластомами изменения среднего значения доли аксональной воды при движении от опухоли к границе отека, показанные на рис. 4, б, схожи с профилями поперечного и среднего куртозиса в отеке.

Значения доли аксональной воды в области перитуморального отека для всех случаев лежали в диапазоне 0,18–0,24. Значимых внутригрупповых отличий между средними значениями AWF в областях отека не было получено. Однако межгрупповые средние значения AWF в областях отека 2–4 отличались значимо ( $p < 0,05$ ). Средние значения доли аксональной воды в веществе мозга на контралатеральной стороне составили:  $AWF_{K/Л MTC} = 0,353 \pm 0,064$  и  $AWF_{K/Л ГБ} = 0,292 \pm 0,072$  соответственно у больных с метастазами и глиобластомами при уровне значимости  $p < 0,01$ .

Визуально карты параметров доли аксональной воды и карты фракционной анизотропии были сходными (см. рис. 1), но в областях отека 2–5 профили средних значений доли аксональной воды и фракционной анизотропии различались (см. рис. 4, б).

Минимальные значения фракционной анизотропии были получены в опухоли (область 1) и составили  $FA_{MTC(1)} = 0,09 \pm 0,07$  для больных с метастазами и  $FA_{ГБ(1)} = 0,12 \pm 0,07$  для больных с глиобластомами. В областях отека (2–5) значения FA были значимо выше, чем в опухоли ( $p < 0,05$ ), как для группы больных с метастазами, так и с глиобластомами, постепенно достигая максимальной

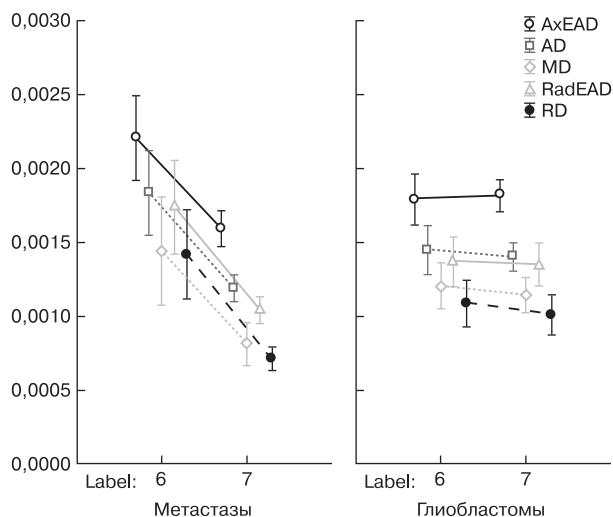
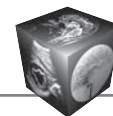
величины на границе с отеком:  $FA_{MTC(6)} = 0,20 \pm 0,1$  для группы больных с метастазами и  $FA_{ГБ(6)} = 0,21 \pm 0,08$  – для группы глиобластом. В симметрично расположенной зоне белого вещества на контралатеральной стороне значения FA составили  $FA_{K/Л MTC} = 0,33 \pm 0,11$  и  $FA_{K/Л ГБ} = 0,24 \pm 0,13$  соответственно для больных с метастазами и глиобластомами ( $p < 0,1$ ).

Низкие значения коэффициента анизотропии в области отека связаны с высоким содержанием внеклеточной воды в этой области. Подтверждением этому являются результаты измерения коэффициентов диффузии в ткани и во внеклеточной внеаксональной жидкости для области отека (см. рис. 4, в, г).

Результаты измерения продольной/аксиальной и поперечной/радиальной составляющих коэффициента диффузии в межклеточном пространстве показаны на рис. 4, в. В группе больных с метастазами максимальные значения этих коэффициентов были получены в области 4 и составили  $AxEAD_{MTC(4)} = (2,55 \pm 0,35) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $RadEAD_{MTC(4)} = (2,09 \pm 0,38) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно и значимо ( $p < 0,02$ ) отличались от значений AxEAD и RadEAD для этой области в группе больных с глиобластомами:  $AxEAD_{ГБ(4)} = (2,18 \pm 0,44) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $RadEAD_{ГБ(4)} = (1,68 \pm 0,40) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Значения поперечного и продольного коэффициентов диффузии для тканей мозга, полученные в предположении стандартной однокомпонентной модели диффузионного движения, оказались ниже значений диффузии экстрааксональной воды (см. рис. 4, в). Однако профили значений этих показателей в областях опухоли, отека и белого вещества на контралатеральной опухоли стороне по форме одинаковы.

В ближней перитуморальной области отека (область 2) коэффициент средней диффузии в группе больных с метастазами составил  $MD_{MTC(2)} = (1,63 \pm 0,49) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , тогда как в группе больных с глиобластомами этот коэффициент оказался значимо ниже –  $MD_{ГБ(2)} = (1,39 \pm 0,32) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Это может быть связано с наличием “чисто” вазогенного отека вокруг метастаза и присутствием инфильтрации опухолевыми клетками отечного вещества мозга вокруг глиобластом.

На периферии отека (область 5) средние значения диффузионных коэффициентов MD, AD, RD, AxEAD и RadEAD в группах больных с глиобластомами и метастазами немного снижались, но из-за высокой вариабельности незначимо (рис. 5). Однако измерения этих параметров в белом веществе на контралатеральной стороне в группах больных с метастазами и глиобластомами отличались достоверно: в группе больных с метастазами



**Рис. 5.** Средние значения и 95% доверительные интервалы диффузионных коэффициентов (MD, AD, RD, AxEAD и RadEAD) в областях 6 и 7 для групп больных с глиобластомами и метастазами.

наблюдалось резкое значимое ( $p < 0,05$ ) снижение всех диффузионных коэффициентов до показателей нормального белого вещества, но в группе больных с глиобластомами значения этих диффузионных коэффициентов практически не изменились.

## Обсуждение

Коэффициент куртозиса, как известно, отражает форму функции распределения случайной величины [30]. Для гауссовского распределения движения молекул воды значения диффузионного куртозиса равны нулю. При наличии препятствий молекулярному движению функция распределения отлична от гауссовской, значение коэффициента куртозиса становится положительным. В наших измерениях значения диффузионного куртозиса лежали в диапазоне 0,6–0,7 в контрастируемой части опухоли; 0,4–0,7 – в зоне отека и 0,7–1,2 – в непораженном белом веществе (область 7). Причем в опухоли и на периферии отека значимых отличий коэффициентов куртозиса у больных с глиобластомами и метастазами не выявлено ( $p > 0,05$ ), но в ближней перитуморальной области отека отличия были значимыми ( $p < 0,01$ ). Полученные нами данные не противоречат результатам исследований, проведенных и опубликованных другими авторами [25, 31, 32].

В работе J. Jensen и J. Helpern (2010) коэффициент куртозиса определялся авторами в разных отделах мозга здоровых добровольцев и для всего мозга в целом. Полученные значения оказались близки к единице, например средние зна-

чения МК, РК, АК для всего мозга в целом составили МК =  $0,85 \pm 0,17$ , РК =  $0,97 \pm 0,32$  и АК =  $0,75 \pm 0,13$  [31].

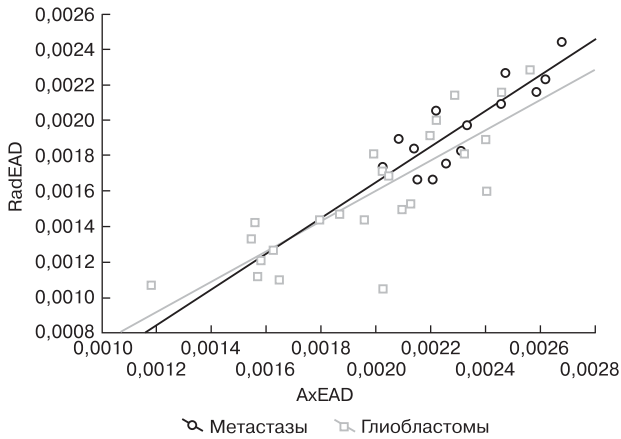
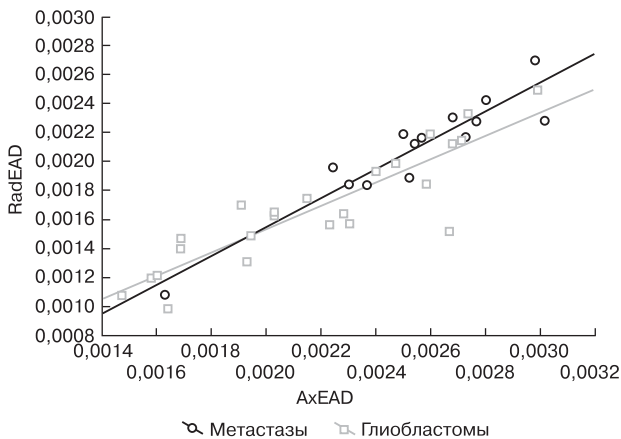
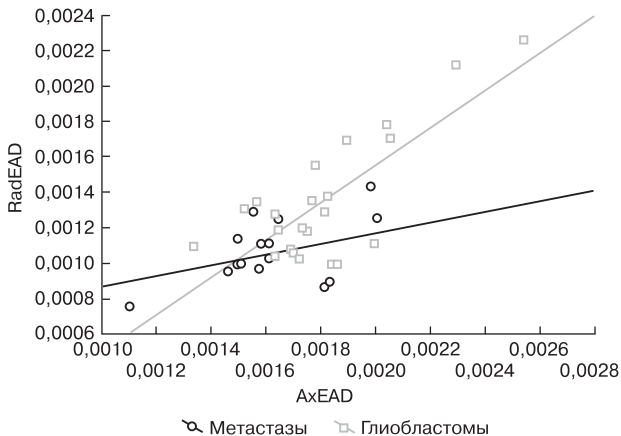
В работе S. Van Cauter и соавт. (2012) представлены медианы и интерквартильный диапазон МК, РК, АК, измеренные для 17 случаев глиом высокой степени злокачественности: МК = 0,60 (0,57–0,68), РК = 0,57 (0,49–0,87) и АК = 0,50 (0,45–0,58) соответственно [32].

Полученные нами значения (медианы и интерквартильный диапазон) в области 1 для групп с метастазами и глиобластомами составили: МК = 0,62 (0,52–0,74), РК = 0,54 (0,49–0,72) и АК = 0,64 (0,52–0,78).

В работе А. Тонояна и соавт. (2015) измеренные в солидной части опухоли для 48 случаев глиом высокой степени злокачественности средние значения коэффициентов куртозиса составили: МК =  $0,762 \pm 0,268$ , РК =  $0,668 \pm 0,201$ , АК =  $0,809 \pm 0,321$ . Возможно, высокие значения коэффициентов куртозиса в работе А. Тонояна и соавт. связаны с выбором области измерения в зоне накопления контрастного вещества с наибольшими значениями МК, а не усредненными по всему объему опухоли показателями [25].

Коэффициент фракционной анизотропии считается биомаркером нарушения целостности проводящих путей [33]. Низкие значения FA в опухоли свидетельствуют о практическом отсутствии там проводящих путей. Значения FA, полученные L. Shi и соавт. (2010) в некротической части метастазов в мозг и глиом высокой степени злокачественности (GI), составили  $FA_{MTC} = 0,069 \pm 0,02$  и  $FA_{GI} = 0,064 \pm 0,02$  соответственно [9]. Полученные более высокие значения  $FA_{ГБ} = 0,121 \pm 0,070$  и  $FA_{MTC} = 0,086 \pm 0,069$  в центральной части глиобластом и метастазов в нашей работе отличаются высокой неоднородностью (стандартное отклонение  $\sim 0,07$ ), что указывает на влияние некротического компонента на анизотропию ткани в этой области.

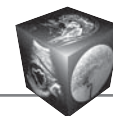
Коэффициент доли аксональной воды, как и фракционной анизотропии, характеризует диффузионное движение вдоль аксонов структуры проводящих путей, но в опухоли и ближней перитуморальной областях (области 1–2) значимых корреляций между AWF и FA не выявлено ( $p > 0,05$ ). Вероятно, в этих областях отдельные проводящие пути либо оттеснены, либо повреждены новообразованием, но микроструктура в ткани еще сохраняется. При приближении к границе отека и на контралатеральной стороне корреляции становятся значимыми ( $p < 0,05$ ),  $r = (0,9–0,8)$ , что соответствует наличию структуры проводящих путей и, вероятно, отражает применимость двухкомпонентной модели диффузии для белого вещества.

**а****Диаграмма рассеяния в зоне 2  
для AxEAD и RadEAD**Метастазы:  $\text{RadEAD} = -0,0004 + 1,005 \cdot \text{AxEAD}$   
Глиобластомы:  $\text{RadEAD} = -0,0001 + 0,8512 \cdot \text{AxEAD}$ **б****Диаграмма рассеяния в зоне 4  
для AxEAD и RadEAD**Метастазы:  $\text{RadEAD} = -0,0004 + 0,9964 \cdot \text{AxEAD}$   
Глиобластомы:  $\text{RadEAD} = -6,9862\text{E} - 5 + 0,8017 \cdot \text{AxEAD}$ **в****Диаграмма рассеяния в зоне 7  
для AxEAD и RadEAD**Метастазы:  $\text{RadEAD} = 0,0006 + 0,3013 \cdot \text{AxEAD}$   
Глиобластомы:  $\text{RadEAD} = -0,0006 + 1,0514 \cdot \text{AxEAD}$ 

По данным Z.-G. Min и соавт. (2013), значения FA в перитуморальной области вокруг внеозговых новообразований с “чисто” вазогенным отеком (больные с метастазами и менингиомами) и в области смешанного вазогенного и инфильтративного отека (глиобластомы) отличались значимо ( $p < 0,007$ ) и составили  $\text{FA}_{\text{МТС}(1-2)} = 0,203 \pm 0,035$  и  $\text{FA}_{\text{ГБ}(1-2)} = 0,175 \pm 0,025$  соответственно [7]. В этой же работе были выявлены значимые отличия коэффициентов корреляции между значениями коэффициентов продольной и поперечной внеклеточной диффузии, составившие  $\text{AxEAD} = 0,51 \pm 0,111 \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $\text{RadEAD} = 0,74 \pm 0,125 \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно для групп с вазогенным и инфильтративным отеком. На рис. 6 показаны диаграммы рассеяния для продольного и поперечного коэффициентов диффузии в областях измерения 3, 4, 7, полученные по нашим данным. Мы не обнаружили значимых отличий коэффициентов корреляции для двух групп в областях отека (2–5), но неожиданно обнаружили отличия коэффициентов корреляции между продольной и поперечной диффузией в белом веществе контралатерального опухоли полушария:  $r_{\text{ГБ}} = 0,77$  для глиобластом и  $r_{\text{МТС}} = 0,40$  для группы метастазов.

Значимых отличий между диффузионными параметрами, оценивающими скорость диффузионного движения в опухоли (область 1) у больных двух групп, нами не выявлено. Высокие значения диффузионных коэффициентов в центральной части глиобластом и метастазов также свидетельствуют о присутствии некротического компонента опухоли с высокой скоростью диффузии. Полученные нами значения диффузионных коэффициентов в контрастируемой части опухоли и области перитуморального отека согласуются с результатами, полученными другими авторами [3, 9, 17, 20, 25, 34]. Так, в работе P. Lemercier и соавт. (2014) средний коэффициент диффузии возрастал от  $(1,36 \pm 0,24) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  – в ближней перитуморальной зоне глиом до  $(1,57 \pm 0,34) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  – на периферии отека [34]. В нашей работе получены значения  $\text{MD}_{\text{ГБ}(2)} = (1,39 \pm 0,32) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $\text{MD}_{\text{ГБ}(5)} = (1,51 \pm 0,37) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно. Для группы больных с метастазами значимого возрастания MD в зонах отека от опухоли к периферии нами отмечено не было. Полученные значе-

**Рис. 6.** Диаграммы рассеяния поперечной/радиальной и продольной/аксиальной составляющих коэффициента внеклеточной диффузии. Синим цветом показаны значения для метастазов, красным – для глиобластом. а – ближняя перитуморальная область (область 2); б – центральная область отека (область 4); в – область белого вещества на контралатеральной стороне.



ния MD в группе метастазов составляли от  $MD_{MTC(2)} = (1,64 \pm 0,49) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  до  $MD_{MTC(5)} = (1,75 \pm 0,61) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , т.е. были несколько выше по сравнению с группой с глиобластомами. В целом возрастание скорости диффузии и снижение фракционной анизотропии в области вазогенного отека (области 3–5) согласуется со снижением значений коэффициентов куртозиса в этой области, т.е. с ослаблением структурных связей при возрастании количества внеклеточной жидкости. Обнаруженные нами значимые отличия среднего коэффициента диффузии в белом веществе контралатерального опухоли полушария у больных с глиобластомой и метастазами были отмечены и другими авторами [10, 13]. Так, М.Б. Долгушин (2013) отмечал статистически значимые отличия значений средней диффузии, измеренных в контралатеральном полушарии у больных с метастазами и глиобластомами [10]. В работе А. Horvath и соавт. (2016) были получены значимые отличия между величиной среднего коэффициента диффузии в вокселе ( $ADC_{mono}$ ) в предположении гауссовской модели диффузии для белого вещества контралатерального полушария у 24 больных с глиомами и у здоровых добровольцев ( $n = 24$ ). Значения  $ADC_{mono}$  в контралатеральном опухоли полушарии были значимо ( $p < 0,0001$ ) выше в группе глиом по сравнению со значениями  $ADC_{mono}$  в группе добровольцев:  $ADC_{mono \text{ к/л (Gl)}} = (0,796 \pm 0,032) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $ADC_{mono \text{ к/л (norm)}} = (0,759 \pm 0,020) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно. Кроме того, для этих двух групп были получены значимые отличия значений  $ADC_{mono}$ , измеренных в лобном, теменном и затылочном белом веществе ипсилатерального полушария, не измененном на стандартных T2-томограммах. Авторы связывают такие отличия с присутствием глобального вазогенного отека у больных с глиомами, а в ипсилатеральном полушарии еще и с наличием инфильтративного распространения опухолевых клеток [13].

К недостаткам нашей работы можно отнести небольшие выборки в обеих группах ( $n_{(ГБ)} = 24$  и  $n_{(MTC)} = 14$ ), а также субъективность в выставлении областей интереса. Именно с выбором области измерения связывают отличия в результатах измерений диффузионных характеристик, полученных разными авторами [5, 13, 20, 21, 23, 34]. Компактные, локальные области в некоторых работах выставляются вручную, а в других – используются обширные области, определяемые автоматическими или полуавтоматическими методами сегментации. В дальнейшем мы планируем использовать метод полуавтоматической пороговой сегментации по интенсивности МР-сигнала на T2 МР-томограммах и параметрических диффузи-

онных картах для получения интегральных оценок коэффициентов диффузии, анизотропии и куртозиса в зонах отека, а также в белом веществе в целом.

## Заключение

ДК МРТ позволяет оценить диффузионные свойства воды в ткани в целом, а также аксональную и внеаксональную/внеклеточную составляющие отека. Коэффициенты куртозиса, измеренные в перитуморальной области, свидетельствуют о микроструктурных тканевых отличиях в зонах инфильтрации в наблюдениях с глиобластомами и чистого вазогенного отека в случаях с метастазами. Иными словами, методика ДК МРТ, чувствительная к микроструктурным изменениям в области перитуморального отека, позволяет отличить чисто вазогенный отек от вазогенного с инфильтрацией и определяет сопутствующие изменения в белом веществе контралатерального полушария. Дальнейшие измерения позволяют получить пороговые величины для границ области инфильтрации в зоне перитуморального отека внутримозговых опухолей.

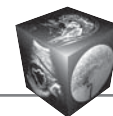
Результаты применения ДК МРТ дают важнейшую информацию в дифференциальной диагностике вне- и внутримозговых опухолей, а также могут быть использованы для планирования хирургического/радиохирургического лечения при опухолевых поражениях головного мозга.

## Список литературы

1. Stadlbauer A., Ganslandt O., Buslei R., Hammen T., Gruber S., Moser E., Buchfelder M., Salomonowitz E., Nimsy C. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiologiya*. 2006; 240 (3): 803–810. DOI.org/10.1148/radiol.2403050937.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Долгушин М.Б., Подопривога А.Е. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2 (1): 32–40.
3. Van Westen D., Latt J., Englund E., Brockstedt S., Larsson E.M. Tumor Extension in High-Grade Gliomas Assessed with Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Values and Lesion-to-Brain Ratios of Apparent Diffusion Coefficient and Fractional Anisotropy. *Acta Radiol*. 2006; 3: 311–319. DOI.org/10.1080/02841850500539058.
4. Туркин А.М., Долгушин М.Б., Подопривога А.Е., Серков С.В., Такуш С.В., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н. Отек головного мозга – возможности магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010; 1: 4–11.
5. Sternberg E., Lipton M., Burns J. Utility of Diffusion Tensor Imaging in Evaluation of the Peritumoral Region in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. *Am. J. Neuro-radiol*. 2014; 35: 349–344. DOI.org/10.3174/ajnr.A3702.



6. Kinoshita M., Hashimoto N., Goto T., Kagawa N., Kishima H., Izumoto S., Tanaka H., Fujita N., Yoshimine T. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage*. 2008; 43 (1): 29–35. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.041.
7. Min Z.-G., Niu C.N., Rana N., Ji H.-m., Zhang M. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoraledema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0 T MRI. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2013; 115: 1366–1370. DOI.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.031.
8. Lemee J.-M., Clavreul A., Aubry M., Com E., de Tayrac M., Eliat P.-A., Henry C., Rousseau A., Mosser J., Menei P. Characterizing the peritumoral brain zone in glioblastoma: a multidisciplinary analysis. *J. Neurooncol*. 2015; 122 (1): 53–61. DOI:10.1007/s11060-014-1695-8.
9. Shi L., Zang H., Meng Y.-F., Su J.S., Shao G.L. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging in Ring-Enhancing Cerebral Lesions. *Appl. Magn. Reson*. 2010; 38: 431–442. DOI:10.1007/s00723-010-0137-9.
10. Долгушин М.Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценка эффективности их лечения: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 2013. 47 с.
11. Kinoshita M., Goto T., Okita Y., Kagawa N., Kishima H., Hashimoto N., Yoshimine T. Diffusion tensor-based tumor infiltration index cannot discriminate vasogenic edema from tumor-infiltrated edema. *J. Neurooncol*. 2010; 96: 409–415. DOI:10.1007/s11060-009-9979-0.
12. Hou J., Osterlund T., Liu Z., Petranovic D., Nielsen J. Heat shock response improves heterologous protein secretion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2013; 97 (8): 3559–3568. DOI:10.1007/s00253-012-4596-9.
13. Horvath A., Perlaki G., Tóth A., Orsi G., Nagu S., Doczi T., Horvath Z., Bogner P. Biexponential Diffusion Attenuations in the Normal- Appearing White Matter of Glioma Patients Might Indicate the Presence of Global Vasogenic Edema. *JMRN*. 2016; 44 (3): 633–641. DOI: 10.1002/jmri.25202.
14. Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Голанов А.В., Коршунов А.Г., Серков С.В., Eriksen M.R. Послеоперационная оценка радикальности удаления глиобластом больших полушарий головного мозга. *Вопросы нейрохирургии*. 2003; 4: 10–15.
15. Lope-Piedrafita S., Garcia-Martin M., Galons J., Gillies R., Trouard T.P. Longitudinal diffusion tensor imaging in a rat brain glioma model. *NMR Biomed*. 2008; 21: 799–808. DOI: 10.1002/nbm.1256.
16. Lu L., Shepard J., Hall F., Shaham Y. Effect of environmental stressors on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2003; 27: 457–491. DOI.org/10.1016/S0149-7634(03)00073-3.
17. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Голанов А.В., Родионов П.В., Щербанина В.Ю. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике глиом головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2000; 1: 18–25.
18. Tropine A., Vucurevic G., Delani P., Boor S., Hopf N., Bohl J., Stoeter P. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2004; 20: 905–912. DOI: 10.1002/jmri.20217.
19. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионно-взвешенная магнитная-резонансная томография в диагностике солитарных метастатических опухолей головного мозга: Материалы научно-практической конференции “Актуальные проблемы клинической онкологии.” Главный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко. Москва, декабрь, 2005: 26.
20. Morita K.-I., Matsuzawa H., Fujii Y., Tanaka R., Kwee I.L., Nakada T. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity of the microstructure within edema. *J. Neurosurg*. 2005; 102: 336–341.
21. Deng Z., Yan Y., Zhong D., Yang G., Tang W., Lu F., Xie B., Liu B. Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. *J. Clin. Neurosci*. 2010; 17: 1530–1536. DOI.org/10.1016/j.jocn.2010.03.060.
22. Fieremans E., Jensen J., Helpert J. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage*. 2011; 58: 177–188. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.006.
23. Van Cauter S., De Keyser F., Sima D. M., Sava A.C., D’Arco F., Veraart J., Peeters R.R., Leemans A., Van Gool S., Wilms G., Demaerel P., Van Huffel S., Sunaert S., Himmelreich U. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol*. 2014; 16: 1010–1021. DOI:10.1093/neuonc/not304.
24. Tan Y., Zhang H., Zhao R.-F., Wang X.-C., Qin J.-B., Wu X.-F. Comparison of the values of MRI diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in cerebral astrocytoma grading and their association with aquaporin-4. *Neurol. India*. 2016; 64 (2): 265–272. DOI: 10.4103/0028-3886.177621.
25. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Шульц Е.И., Быканов А.Е., Яковленко Ю.Г., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2015; 1: 7–18.
26. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Захарова Н.Е., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Потапов А.А., Шульц Е.И., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная магнитно-резонансная томография: новый метод характеристики структурной организации мозгового вещества (предварительные результаты у здоровых добровольцев). *Радиология–практика*. 2015; 1 (49): 57–67.
27. Hui E., Fieremans E., Jensen J., Tabesh A., Feng W., Bonilha L., Spampinato M.V., Adams R., Helpert J.A. Stroke Assessment with Diffusional Kurtosis Imaging. *Stroke*. 2012; 43 (11): 2968–2973. DOI.org/10.1161/STROKEAHA.112.657742.
28. Zhuo J., Xu S., Proctor J.L., Mullins R.J., Simon J.Z., Fiskum G., Gullapalli R.P. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury. *Neuro Imag*. 2012; 59: 467–477. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.050.
29. Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Измерение диффузионного курто-



зиса в различных анатомических структурах мозга: Материалы II Национального съезда Общества нейро-радиологов. Москва, 4–5 июля 2014: 28.

30. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
31. Jensen J., Helpert J. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed.* 2010; 23: 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518.
32. Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J., Ronald R. Peeters R.R., Himmelreic U., De Keyze F., Van Gool S.W., Van Calenbergh F., De Vleeschouwer S., Van Hecke W., Sunaert S. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiologiya.* 2012; 263 (2): 492–501. DOI.org/10.1148/radiol.12110927.
33. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга. М.: Новое время, 2013. 160 с.
34. Lemercier P., Maya S.P., Patrie J.T., Flors L., Leiva-Salinas C. Gradient of Apparent Diffusion Coefficient Values in Peritumoral Edema Helps in Differentiation of Glioblastoma From Solitary Metastatic Lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 203 (1): 163–169. DOI:10.2214/AJR.13.1118.

## References

1. Stadlbauer A., Ganslandt O., Buslei R., Hammen T., Gruber S., Moser E., Buchfelder M., Salomonowitz E., Nimsky C. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiologiya.* 2006; 240 (3): 803–810. DOI.org/10.1148/radiol.2403050937.
2. Kornienko V.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E., Dolgushin M.B., Podoprigrora A.E. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography. *Annaly Clinicheskoy i ehksperimentalnoy nevrologii.* 2008; 2 (1): 32–40. (In Russian)
3. Van Westen D., Latt J., Englund E., Brockstedt S., Larsson E.M. Tumor Extension in High-Grade Gliomas Assessed with Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Values and Lesion-to-Brain Ratios of Apparent Diffusion Coefficient and Fractional Anisotropy. *Acta Radiol.* 2006; 3: 311–319. DOI.org/10.1080/02841850500539058.
4. Turkin A.M., Dolgushin M.B., Podoprigrora A.E., Serkov S.V., Takush S.V., Fadeeva L.M., Kornienko V.N. Cerebral edema – the possibility of magnetic resonance imaging. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2010; 1: 4–11. (in Russian).
5. Sternberg E., Lipton M., Burns J. Utility of Diffusion Tensor Imaging in Evaluation of the Peritumoral Region in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. *Am. J. Neuro-radiol.* 2014; 35: 349–344. DOI.org/10.3174/ajnr.A3702.
6. Kinoshita M., Hashimoto N., Goto T., Kagawa N., Kishima H., Izumoto S., Tanaka H., Fujita N., Yoshimine T. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage.* 2008; 43 (1): 29–35. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.041.
7. Min Z.-G., Niu C.N., Rana N., Ji H.-m., Zhang M. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoralededma by analyzing the relashhionship of axial and radial diffusivities on 3.0 T MRI. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115: 1366–1370. DOI.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.031.
8. Lemee J.-M., Clavreul A., Aubry M., Com E., de Tayrac M., Eliat P.-A., Henry C., Rousseau A., Mosser J., Menei P. Characterizing the peritumoral brain zone in glioblastoma: a multidisciplinary analysis. *J. Neurooncol.* 2015; 122 (1): 53–61. DOI:10.1007/s11060-014-1695-8.
9. Shi L., Zang H., Meng Y.-F., Su J.S., Shao G.L. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging in Ring-Enhancing Cerebral Lesions. *Appl. Magn. Reson.* 2010; 38: 431–442. DOI:10.1007/s00723-010-0137-9.
10. Dolgushin M.B. Neuroimaging the malignant tumors metastases in the brain and evaluating the effectiveness of their treatment: Diss. ... doct. of med. sci. Moscow, 2013. 47 p. (In Russian)
11. Kinoshita M., Goto T., Okita Y., Kagawa N., Kishima H., Hashimoto N., Yoshimine T. Diffusion tensor-based tumor infiltration index cannot discriminate vasogenic edema from tumor-infiltrated edema. *J. Neurooncol.* 2010; 96: 409–415. DOI:10.1007/s11060-009-9979-0.
12. Hou J., Osterlund T., Liu Z., Petranovic D., Nielsen J. Heat shock response improves heterologous protein secretion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 97 (8): 3559–3568. DOI:10.1007/s00253-012-4596-9.
13. Horvath A., Perlaki G., Tóth A., Orsi G., Nagu S., Doczi T., Horvath Z., Bogner P. Biexponential Diffusion Altetations in the Normal- Appearing White Matter of Glioma Patients Might Indicate the Presence of Global Vasogenic Edema. *JMRN.* 2016; 44 (3): 633–641. DOI: 10.1002/jmri.25202.
14. Pronin I.N., Kornienko V.N., Golanov A.V., Korshunov A.G., Serkov S.V., Eriksen M.R. Postoperative assessment of the radicality removal of glioblastomas of the cerebral hemispheres. *Voprosy neyrohirurgii.* 2003; 4: 10–15. (In Russian)
15. Lope-Piedrafita S., Garcia-Martin M., Galons J., Gillies R., Trouard T.P. Longitudinal diffusion tensor imaging in a rat brain glioma model. *NMR Biomed.* 2008; 21: 799–808. DOI: 10.1002/nbm.1256.
16. Lu L., Shepard J., Hall F., Shaham Y. Effect of environmental stressors on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27: 457–491. DOI.org/10.1016/S0149-7634(03)00073-3.
17. Kornienko V.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Golanov A.V., Rodionov P.V., Tsherbanina V.Yu. Diffusion-weighted images in the diagnosis of brain gliomas. *Medical Visualization.* 2000; 1: 18–25. (In Russian).
18. Tropine A., Vucurevic G., Delani P., Boor S., Hopf N., Bohl J., Stoeter P. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004; 20: 905–912. DOI: 10.1002/jmri.20217.
19. Dolgushin M.B., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of solitary metastatic brain tumors: *Materialyi nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktualnyie problemy klinicheskoy onkologii."* *Glavnyiy klinicheskiy gospi-tal im. Akad. N.N. Burdenko.* Moscow, December, 2005: 26. (In Russian)
20. Morita K.-I., Matsuzawa H., Fujii Y., Tanaka R., Kwee I.L., Nakada T. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity



- of the microstructure within edema. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 336–341.
21. Deng Z., Yan Y., Zhong D., Yang G., Tang W., Lu F., Xie B., Liu B. Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17: 1530–1536. DOI.org/10.1016/j.jocn.2010.03.060.
  22. Fieremans E., Jensen J., Helpert J. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage.* 2011; 58: 177–188. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.006.
  23. Van Cauter S., De Keyser F., Sima D. M., Sava A.C., D'Arco F., Veraart J., Peeters R.R., Leemans A., Van Gool S., Wilms G., Demaerel P., Van Huffel S., Sunaert S., Himmelreich U. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol.* 2014; 16: 1010–1021. DOI:10.1093/neuonc/not304.
  24. Tan Y., Zhang H., Zhao R.-F., Wang X.-C., Qin J.-B., Wu X.-F. Comparison of the values of MRI diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in cerebral astrocytoma grading and their association with aquaporin-4. *Neurol. India.* 2016; 64 (2): 265–272. DOI: 10.4103/0028-3886.177621.
  25. Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Pogosebkyan E.L., Zakharova N.E., Potapov A.A., Shults E.I., Bykanov A.E., Yakovlenko Yu.G., Kornienko V.N. Diffusion-Kurtosis MRI in the diagnosis of gliomas malignancy of the brain. *Medical Visualization.* 2015; 1: 7–18. (In Russian)
  26. Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I., Zakharova N.E., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Pogosebkyan E.L., Potapov A.A., Shults E.I., Alexandrova E.V., Gavrillov A.G., Kornienko V.N. Diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging: a new method for characterizing the structural organization of the brain substance (preliminary results in healthy volunteers). *Radiologiya-Praktika.* 2015; 1 (49): 57–67. (In Russian)
  27. Hui E., Fieremans E., Jensen J., Tabesh A., Feng W., Bonilha L., Spampinato M.V., Adams R., Helpert J.A. Stroke Assessment with Diffusional Kurtosis Imaging. *Stroke.* 2012; 43 (11): 2968–2973. DOI.org/10.1161/STROKEAHA.112.657742.
  28. Zhuo J., Xu S., Proctor J.L., Mullins R.J., Simon J.Z., Fiskum G., Gullapalli R.P. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury. *Neuro Imag.* 2012; 59: 467–477. DOI.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.050.
  29. Pogosebkyan E.L., Tonoyan A.S., Fadeeva L.M., Pronin I.N., Kornienko V.N. Measurement of diffusion kurtosis in various anatomical structures of the brain. Materialy II Natsionalnogo S'ezda obshchestva neyroradiologov. Moscow, 4–5 July 2014: 28. (In Russian)
  30. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package. M.: Media Sphere, 2002. 312 p. (In Russian)
  31. Jensen J., Helpert J. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed.* 2010; 23: 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518.
  32. Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J., Ronald R. Peeters R.R., Himmelreich U., De Keyser F., Van Gool S.W., Van Calenberg F., De Vleeschouwer S., Van Hecke W., Sunaert S. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiologiya.* 2012; 263 (2): 492–501. DOI.org/10.1148/radiol.12110927.
  33. Zakharova N.E., Kornienko V.N., Potapov A.F., Pronin I.N. Neuroimaging of structural and hemodynamic disorders in brain trauma. M.: Novoe vremya, 2013. 160 p. (In Russian)
  34. Lemercier P., Maya S.P., Patrie J.T., Flors L., Leiva-Salinas C. Gradient of Apparent Diffusion Coefficient Values in Peritumoral Edema Helps in Differentiation of Glioblastoma From Solitary Metastatic Lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 203 (1): 163–169. DOI:10.2214/AJR.13.1118.

Поступила в редакцию 2.05.2017.  
Принята к печати 21.06.2017.

Received on 2.05.2017.  
Accepted for publication on 21.06.2017.